

# KRONIČNE NEVROLOŠKE BOLEZNI IN NEPLODNOST

## CHRONIC NEUROLOGICAL DISEASES AND INFERTILITY

prof. dr. Eda Vrtačnik Bokal, dr. med., višja svetnica

Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

### Povzetek

Kronične nevrološke bolezni so pogosto bolezni, ki se pojavljajo v reproduktivnem obdobju. Ker je zdravljenje vedno bolj uspešno in omogoča ljudem vedno boljše kakovost življenja, se pojavi tudi želja po starševstvu. Najpogosteje se to zgodi spontano, kadar pa po letu rednih nezaščitenih spolnih odnosov vsaj trikrat tedensko ne pride do nosečnosti, govorimo o neplodnem paru. Takrat je potrebno par napotiti k reproduktivnemu ginekologu, ki najprej izpelje diagnostične postopke; glede na izsledke se odloči za nadaljnje terapevtske postopke z zdravili, s kirurškimi posegi ali s postopki asistiranе reprodukcije.

Pri zdravljenju neplodnih parov s kroničnimi nevrološkimi boleznimi moramo razmišljati v več smereh. Vedeti moramo, ali sama bolezen vpliva na zmanjšano ovarijsko rezervo in ali so zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje osnovne bolezni, gonadotoksična. Pomembno je, da s postopki asistiranе reprodukcije ne poslabšamo osnovne bolezni in da te postopke izvedemo v čim bolj optimalnih pogojih. Vsako zdravljenje neplodnih parov s kroničnimi boleznimi mora biti interdisciplinarno in individualno, saj je zaradi majhnega števila takšnih pacientov malo trdnih podatkov v literaturi, na katere bi se lahko popolnoma zanesli.

### Ključne besede:

multipla skleroza; tromboembolični zapleti; Huntingtonova bolezen; neplodnost

### Abstract

*Chronic neurological diseases often occur during the reproductive period. As treatment is increasingly successful and enables people to have an increasingly better quality of life, the desire for parenthood also appears. This most often happens spontaneously, but when pregnancy does not occur after a year of regular unprotected sex at least three times a week, we are talking about an infertile couple. In that case, it is necessary to refer the couple to a reproductive gynaecologist, who first carries out diagnostic procedures and, depending on the results, decides on further therapeutic procedures with drugs, surgical interventions or assisted reproduction procedures.*

*When treating infertile couples with chronic neurological diseases, we need to think in several directions. We need to know whether the disease itself affects the reduced ovarian reserve and whether the drugs used to treat the underlying disease are gonadotoxic. It is important that assisted reproduction procedures do not worsen the underlying disease and that these procedures are performed under the most optimal conditions. Any treatment of infertile couples with chronic diseases must be interdisciplinary and individual, because due to the small number of such patients, there is little solid data in the literature that can be fully relied upon.*

### Keywords:

*multiple sclerosis; thromboembolic disorders; Huntington's disease; infertility*

## MULTIPLA SKLEROZA

### Multipla skleroza v povezavi z neplodnostjo

Multipla skleroza (MS) je vnetna bolezen osrednjega živčevja, ki je pogosta v reproduktivnem obdobju. Incidenca je najvišja okoli

30. leta; razmerje žensk v primerjavi z moškimi je 3:1 (1). Kar 80 % žensk je diagnosticiranih med 20. in 45. letom starosti (2).

Bolezen lahko spremljajo motnje v hipotalamični hipofizni ovarijski osi, ki se odražijo v **nepravilnih menstruacijskih ciklusih** in jih spremlja zvišana serumska koncentracija prolaktina,

luteinizirajočega hormona (LH), folikle stimulirajočega hormona (FSH), celokupnega in prostega testosterona ter nižja serumska koncentracija estradiola (3).

Pri pacientkah z MS menarha nastopi kasneje, imajo manj dismenorej, kar posredno kaže na anovulatorne menstruacijske cikle z nižjo sintezo prostaglandinov (3).

Znano je, da imajo ženske z MS **manj otrok, kar je verjetno posledica socialnih vzrokov** zaradi manjših možnosti najti partnerja ali zaradi izogibanja nosečnosti zaradi fizičnih ali duševnih težav.

Nadalje je MS lahko povezana tudi z **zmanjšano ovarijsko rezervo**. Najboljši napovedovalec ovarijske rezerve je število antralnih foliklov, ki jih poštejemo s pomočjo ultrazvoka v kombinaciji s serumsko koncentracijo Anti-Mullerjevega hormona (AMH). Serumska koncentracija AMH se ne spreminja glede na različne faze menstruacijskega ciklusa (4). Serumska koncentracija AMH se zvišuje v času otroštva, doseže vrh v puberteti, nato ostane relativno stalna do 30. leta starosti in nato počasi upada do nedoločljivih vrednosti v menopavzi, kar kaže na počasno izginevanje foliklov (5).

Thone s sod. je v raziskavi potrdil, da je serumska koncentracija AMH nižja pri pacientkah z MS s ponavljajočimi zagoni bolezni (3). Nezdravljene pacientke imajo pomembno pogostejše zelo nizek AMH v primerjavi z zdravljenimi (3). Biološki mehanizem znižane ovarijske rezerve pri pacientkah z MS ni neposredno pojasnjen. Znano pa je, da je prezgodnje ovarijsko popuščanje (POP) pogostejše pri pacientkah z MS kot tudi pri različnih drugih avtoimunih boleznih. Lahko se konča tudi z ovarijsko odpovedjo (3).

Postavlja se vprašanje, ali je MS vzrok za neplodnost ali samo za zmanjševanje ovarijske rezerve, kar pa samo po sebi še ne pomeni neplodnosti za mlade ženske. Težava nastane z odlašanjem starševstva na kasnejša leta, saj je znano, da AMH s starostjo pada. Tako pridemo do POP prej kot v splošni populaciji zdravih žensk; reproduktivno obdobje je krajše in hitreje zaključeno. V takšnem primeru je potrebno razmišljati tudi o morebitnem shranjevanju genetskega materiala, če ocenimo nizko ovarijsko rezervo, pacientka pa nima partnerja in ji grozi POP.

## Vpliv zdravljenja na neplodnost

Malo je znanega, kako imunomodulatorji vplivajo na ovarijsko rezervo. Thone s sod. je izmeril nižjo serumsko koncentracijo AMH pri tistih ženskah z MS, ki niso bile zdravljene (3). To sovпада tudi z rezultati Guler-ja s sod., ki je ugotovil, da imajo zdrave, enako stare ženske enako serumsko koncentracijo AMH kot pacientke z MS, ki so zdravljene z imunomodulatorji. Omenjena raziskava je pokazala, da dolgotrajno zdravljenje z imunomodulatorji nima negativnega vpliva na ovarijsko rezervo (2).

Znano pa je, da na plodnost lahko negativno vpliva zdravljenje s ciklofosfamidom in visokimi odmerki kortikosteroidov (6).

## Vpliv tehnik asistirane reprodukcije na ponovne zagone bolezni

Postopki oploditve z biomedicinsko pomočjo (OBMP) predstavljajo končno zdravljenje neplodnosti. Zunanje telesna oploditev (ZTO) je ena od tehnik OBMP, pri kateri do oploditve pride zunaj telesa, v pogojih in vitro.

Postopke zunanje telesne oploditve izvajamo zaradi različnih vzrokov neplodnosti (tubarnege, endokrinološkega in moškega vzroka ter endometrioz), ne pa zaradi same bolezni MS. Torej neplodnost in MS sovpadata zgolj naključno. Multipla skleroza sama po sebi po vsej verjetnosti ne povzroča neplodnosti. Čeprav je težko natančno ovrednotiti, kako postopki asistirane reprodukcije vplivajo na osnovno bolezen, se zdi, da lahko vplivajo na ponovne zagone bolezni, predvsem zaradi zunanega vnosa hormonov. Znano je, da imajo gonadoliberini (GnRH) in spolni hormoni pomembno vlogo v imunski patogenezi (7, 8).

Zunanje telesna oploditev zajema naslednje faze:

- kontrola števila in rasti jajčnih foliklov s pomočjo ultrazvočne preiskave,
- zorenje jajčnih celic z vnašanjem humanega horionskega gonadotropina (hCG) ali agonistov gonadoliberinov pri protokolih kombinacije antagonistov gonadoliberinov in gonadotropinov,
- aspiracija jajčnih foliklov in izolacija jajčnih celic,
- priprava jajčnih celic in semena v laboratoriju za postopke OBMP,
- oploditev in nadzor rasti in razvoja zarodkov,
- prenos zarodkov (*angl.* embryo transfer – ET),
- hormonska podpora rumenemu telescu.

Za spodbujanje jajčnikov uporabljamo kombinacijo gonadotropinov in analogov gonadoliberinov. Agonisti gonadoliberinov imajo najprej agonistični vpliv s skokovitim povišanjem FSH in LH, nato pa gre za desenzibilizacijo receptorjev, ki nastopi v 10. do 14. dneh po kontinuiranem vnosu agonista gonadoliberina (9).

V nasprotju z agonisti, antagonistov gonadoliberinov takoj in neposredno zavirajo sproščanje gonadotropinov s kompetitivno vezavo na hipofizne GnRH receptorje (10). Prednost omenjenega protokola je možnost preprečitve hiperstimulacije jajčnikov.

Do sedaj opravljene raziskave kažejo na poslabšanje bolezni po postopkih asistirane reprodukcije (11). Največja raziskava je bila opravljena v Franciji (12). V 11-letnem obdobju so obravnavali 32 žensk z MS, pri katerih so opravili 70 postopkov zunanje telesne oploditve; pri 48 so uporabili kombinacijo gonadotropinov in agonistov gonadoliberinov, pri 19 pa kombinacijo gonadotropinov in antagonistov gonadoliberinov. Pomembno zvečanje letnih ponovitev bolezni so zabeležili v 3-mesečnem obdobju po opravljenih postopkih zunanje telesne oploditve v primerjavi s 3-mesečnim in enoletnim obdobjem pred postopki. Zvečanje letnih ponovitev bolezni je bilo povezano z uporabo agonistov gonadoliberinov in žensk, pri katerih postopki niso bili uspešni.

Povezavo z neuspešnimi postopki pa je možno razložiti s padcem spolnih hormonov, kar je enako kot po porodu, ko so tudi pogostejše ponovitve bolezni (13). Drugi razlog je lahko stres, ki je tudi sicer potencialno možen vzrok za pogostejše ponovitve bolezni (14, 15).

### Trombembolični zapleti po spodbujanju jajčnikov

Nosečnost, poporodno obdobje in jemanje oralne hormonske kontracepcije so pogosti vzroki, ki vplivajo na možganske trombembolične spremembe. Dodatni dejavnik tveganja predstavlja trombofilija zaradi pomanjkanja antitrombina III, proteina C in proteina S, mutacije Leidenegovega faktorja in antifosfolipidnega sindroma. Vzroke lahko najdemo tudi v lokalnih okužbah, kot so: otitis, mastoiditis, sinusitis in meningitis (16). V primeru pozitivne anamneze za trombembolične zaplete je potrebno pri pacientkah, ki vstopajo v postopke zunajtelesne oploditve, uvesti antikoagulantno profilaktično terapijo z nizko molekularnimi heparini, s katerimi pričnemo sočasno z gonadotropini za spodbujanje jajčnikov. Štiriindvajset ur pred načrtovano aspiracijo foliklov s profilaktično antikoagulantno terapijo prenehamo in nato nadaljujemo 12 ur po aspiraciji.

Pacientke, pri katerih vnašamo gonadotropine za spodbujanje jajčnikov, imajo povečano tveganje za trombembolične zaplete. Hiperkoagulabilno stanje zaradi visokih serumskih koncentracij estradiola in hemokoncentracije po spodbujanju jajčnikov in še zlasti, če pride do razvoja sindroma hiperstimulacije jajčnikov (OHSS), lahko povzroči sprožitev trombembolizmov (17). Za preprečevanje trombemboličnih zapletov je najpomembnejše, da preprečujemo nastanek OHSS, ki nastopi po vnosu humanih horionskih gonadotropinov (hCG) za zorenje jajčnih celic. V zadnjem obdobju je na tem področju dosežen napredek že z uvedbo protokola spodbujanja jajčnikov s kombinacijo gonadotropinov in antagonistov gonadoliberinov, ki že sam po sebi zmanjšuje število OHSS v primerjavi s kombinacijo z agonisti gonadoliberinov. Dodatno pa lahko preprečimo OHSS, da namesto hCG za zorenje jajčnih celic uporabimo agoniste gonadoliberinov, kar protokol z antagonistami gonadoliberinov omogoča, zarodke zamrzemo in jih nato prenesemo v naslednjih spontanah menstruacijskih ciklikih (18).

### Huntingtonova bolezen

Huntingtonova bolezen je progresivna nevrodegenerativna motnja, ki resno vpliva na kakovost življenja bolnikov in njihovih družin. Klinični znaki so progresivna motorična prizadetost s horejo, duševne motnje, kognitivni upad, osebnostne spremembe in depresija. Povprečna starost, ko se bolezen pojavi, je 35 do 44 let, mediani čas preživetja pa 15 do 18 let po pojavu.

Gre za monogensko bolezen; s postopki predimplantacijskega testiranja lahko preprečimo prenos bolezni na potomce. Znanje zunajtelesne oploditve nam v omenjenem primeru služi zgolj kot orodje. Ko z oploditvijo jajčnih celic pridemo do zarodkov, jih gojimo do stopnje blastociste in nato na teh zarodkih opravimo biopsijo trofoektoderma ter genetsko testiranje. Na ta način lahko prenesemo le zdrave zarodke, bolne pa zavržemo (19–21).

### ZAKLJUČKI

1. Pacientke z multiplo sklerozo verjetno nimajo zmanjšane plodnosti, večja pa je verjetnost za zmanjšano ovarijsko rezervo.
2. Pacientke po postopkih asistirane reprodukcije imajo povečano število zagonov bolezni v enem letu. Pacientke smo dolžni informirati o poslabšanju bolezni po postopkih asistirane reprodukcije.
3. Poslabšanje bolezni je povezano s prenehanjem zdravljenja z imunomodulatorji, s stresnimi situacijami v povezavi z neplodnostjo in z imunološkimi spremembami.
4. Primernejša in varnejša je uporaba spodbujanja jajčnikov v kombinaciji gonadotropinov in antagonistov gonadoliberinov.
5. Za preprečevanje trombemboličnih zapletov je potrebno poznavanje dejavnikov tveganja, preden pričnemo s spodbujanjem jajčnikov.
6. Prenos Huntingtonove bolezni na potomce lahko preprečimo s predimplantacijskim genetskim testiranjem.

### Literatura:

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372:1502-17.
2. Guler ZB, Oktay K. Ovarian reserve assesment in patients with multiple sclerosis. *Fertil Steril*. 2010;4:S98.
3. Thone J, Kollar S, Nosome D, Ellirichmann G, et al. Serum anti- Mullerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2015;21:41-45.
4. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014;20:370-85.
5. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WH. A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One*. 2011;6:e22024.
6. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;115:3-9.
7. Gonzales DA, Diaz BB, Rodrigues Perez Mdel C, Hernández AG, Chico BN, de León AC. Sex hormones and autoimmunity. *Immunol Lett*. 2010;133(1):6-13.
8. Jacobson JD, Nisula BC, Steinberg AD. Modulation of the expression of murine lupus by gonadotropin-releasing hormone analogs. *Endocrinology*. 1994;134:2516-23.
9. Fleming R, Haxton MJ, Hamilton MP, Conaghan CJ, Black WP, Yates RW, et al. Combined gonadotropin-releasing hormone analog and exogenous gonadotropins for ovulation induction in infertile women: efficacy related to ovarian function assessment. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159:376–81.
10. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(5):CD001750.
11. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2013;149:219-24.
12. Michel L, Foucher Y, Vukusic S, Confavreux C, de Sèze J, Brassat D, et al. Increased risk of multiple sclerosis relapse after in vitro fertilisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:796-802.

13. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis group. *N Engl J Med.* 1998;339:285-91.
14. Mitsionis CI, Potagas C, Zervas I, Sfagos K. The effects of stressful life events on the course of multiple sclerosis: a review. *Int J Neurosci.* 2009;119(3):315-35.
15. Mohr DC, Hart SL, Julian L, Cox D, Pelletier D. Association between stressful life events and exacerbation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *BMJ.* 2004;328:731.
16. Piazza G. Cerebral venous thrombosis. *Circulation.* 2012;125:1704-9.
17. Ou YC, Kao YL, Lai SL, Kung FT, Huang FJ, Chang SY, et al. Tromboembolism after ovarian stimulation: successful management of a women with superior sagittal sinus thrombosis after IVF and embryo transfer: case report. *Hum Reprod.* 2003;18:2375-81.
18. Dosouto C, Haahr T, Humaidan P. Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) trigger - state of art. *Reprod Biol.* 2017;17(1):1-8.
19. Sermon K, De Rijcke M, Lissens W, De Vos A, Platteau P, Bonduelle M, et al. Preimplantation genetic diagnosis for Huntington's disease with exclusion testing. *Eu J Hum Genet.* 2002; 10(10):591-8.